

NEUERE, EINFACHERE BEHANDLUNGEN FÜR DIE SCHLAFKRANKHEIT



Ein aktueller Überblick über
die F&E-Programme von DNDi

DNDi

Drugs for Neglected Diseases initiative
Initiative Medikamente gegen vernachlässigte Krankheiten



In ihrer 2012¹ veröffentlichten Roadmap für vernachlässigte Tropenkrankheiten hat sich die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Eliminierung der Schlafkrankheit (Humane Afrikanische Trypanosomiasis, kurz HAT) als öffentliches Gesundheitsproblem bis 2020 zum Ziel gesetzt. Während die Fallzahlen weiter sinken und 2017² auf unter 1.500 fielen, sind innovative Behandlungen notwendig, um die Grenzen der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten zu überwinden und so dieses ehrgeizige Ziel zu erreichen und vor allem zu halten.

HAT ist eine vernachlässigte Tropenkrankheit (NTD), die die afrikanischen Länder südlich der Sahara betrifft. Ohne rechtzeitige Diagnose und Behandlung ist die Schlafkrankheit in der Regel tödlich, da die Parasiten das zentrale Nervensystem befallen und neurologische Veränderungen verursachen, die zunächst Schlafstörungen, Empfindungsstörungen, psychiatrische Störungen,

Krampfanfälle, Koma und schließlich den Tod hervorrufen. Fünfundsechzig Millionen Menschen, die hauptsächlich in ländlichen Gebieten Ost-, West- und Zentralafrikas leben, sind von der Schlafkrankheit bedroht. Bei ihrer Gründung im Jahr 2003 entschied sich die gemeinnützige Forschungs- und Entwicklungsorganisation *Initiative* Medikamente gegen vernachlässigte Krankheiten

(*Drugs for Neglected Diseases initiative - DNDi*), HAT bei ihren Forschungs- und Entwicklungs(F&E)-Bemühungen Priorität einzuräumen, da dringend neue, einfachere und sicherere Behandlungen benötigt werden. Damals waren die Behandlungen sehr kompliziert oder mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, sodass bis zu 5 % der behandelten Patienten starben.³

¹ Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases – A roadmap for implementation. WHO, 2012. http://unitingtocombatntds.org/wp-content/uploads/2017/11/who_ntd_roadmap.pdf

² http://www.who.int/neglected_diseases/news/criteria-eliminate-sleeping-sickness/en/

³ Treatment options for second-stage *gambiense* human African trypanosomiasis. Gilles Eperon, Manica Balasegaram, Julien Potet, Charles Mowbray, Olaf Valverde and François Chappuis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Nov 1; 12(11): 1407–1417. doi: 10.1586/14787210.2014.959496

Um einen schnellen und greifbaren Nutzen für Patienten und Gesundheitspersonal zu erzielen, verfolgte DNDi zunächst eine kurzfristige Strategie, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination vorhandener Medikamente zur Behandlung der Schlafkrankheit nachzuweisen. Die 2009 entwickelte Nifurtimox-Eflornithin-Kombinationstherapie (NECT) war das erste neue Medikament gegen die

Schlafkrankheit seit 25 Jahren.

Trotz der erheblichen Verbesserungen durch NECT bestand weiterhin die Herausforderung, Behandlungen in sehr abgelegenen Gebieten zugänglich zu machen.

Um den Krankheitsverlauf radikaler zu verbessern und nachhaltige globale und nationale Bemühungen zur Kontrolle oder

Eliminierung der Krankheit zu unterstützen, konzentrierte sich die langfristige Strategie von DNDi auf die Entwicklung völlig neuer und innovativer oraler Therapien: Fexinidazol, das im November 2018 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur als erste rein orale Behandlung für die durch *Trypanosoma brucei gambiense* ausgelöste Schlafkrankheit empfohlen wurde, und Acoziborol.



”

Als ich mit meiner Frau ins Krankenhaus kam, wurde bei mir die Schlafkrankheit diagnostiziert. Meine Frau weinte, als sie das hörte. Ich bin derjenige, der meine neun Kinder ernährt – im Krankenhaus zu sein bedeutet, dass ich nicht für sie sorgen kann.

Der 50-jährige Kleinbauer Pablo Loela wird im Masamuna-Krankenhaus in der Provinz Kwilu der Demokratischen Republik Kongo wegen Schlafkrankheit behandelt. Da Pablo begann, tagsüber zu schlafen und unter Kopfschmerzen, Schwindel und Bauchschmerzen zu leiden, ging er zum Krankenhaus. Pablo musste 10 Tage im Krankenhaus bleiben, um behandelt zu werden – er blieb so 10 Tage von seiner Arbeit fern, mit der er seine Familie ernährt.

Bild: Neil Brandvold - DNDi

Schlafkrankheit kurz vor der Ausrottung

Die Schlafkrankheit wird durch zwei Unterarten eines Parasiten verursacht, die beide von der Tsetsefliege übertragen werden: *Trypanosoma brucei gambiense* (g-HAT), der für 98 % der gemeldeten Schlafkrankheitsfälle verantwortlich ist⁴, und *T. b. rhodesiense* (r-HAT). Während der Mensch das Reservoir für g-HAT ist, bilden Tiere das Reservoir für r-HAT.

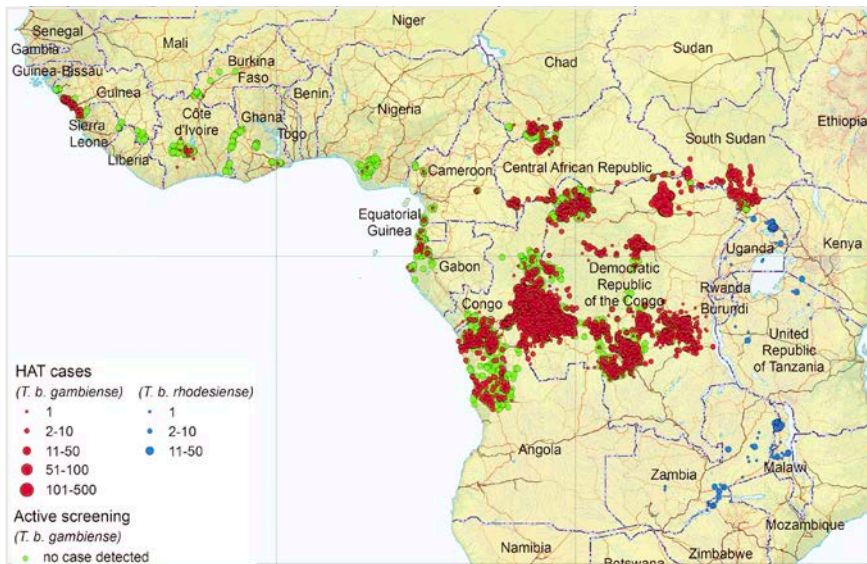
g-HAT-Fälle ist in 24 Ländern West- und Zentralafrikas endemisch, r-HAT in 13 Ländern Ost- und Südafrikas. Die Mehrheit der Patienten lebt in der Demokratischen Republik Kongo, wo 2017⁵ 78 % der g-HAT-Fälle gemeldet wurden, gefolgt von der Zentralafrikanischen Republik, Guinea und dem Tschad.

Die Krankheit verläuft in zwei Stadien. Im frühen, hämolympathischen Stadium (Stadium 1) treten Symptome wie Fieber oder Schüttelfrost auf, wodurch es schwerfällt, die Schlafkrankheit von Malaria oder anderen Krankheiten zu unterscheiden. Daher wird sie oft übersehen oder falsch diagnostiziert. Im späteren meningoenzephalitischen Stadium (Stadium 2) überwindet der Parasit die Blut-Hirn-Schranke und verursacht schwere neurologische Störungen, wie Störungen des Schlafzyklus, neurologische Symptome und eine zunehmende Verschlechterung der geistigen Fähigkeiten.



der **2017 gemeldeten Fälle** treten in der **DR Kongo** auf.

Die Schlafkrankheit ist in der Regel tödlich, wenn sie nicht behandelt wird.



Verbreitung der humanen afrikanischen Trypanosomiasis (2012 – 2016)⁶

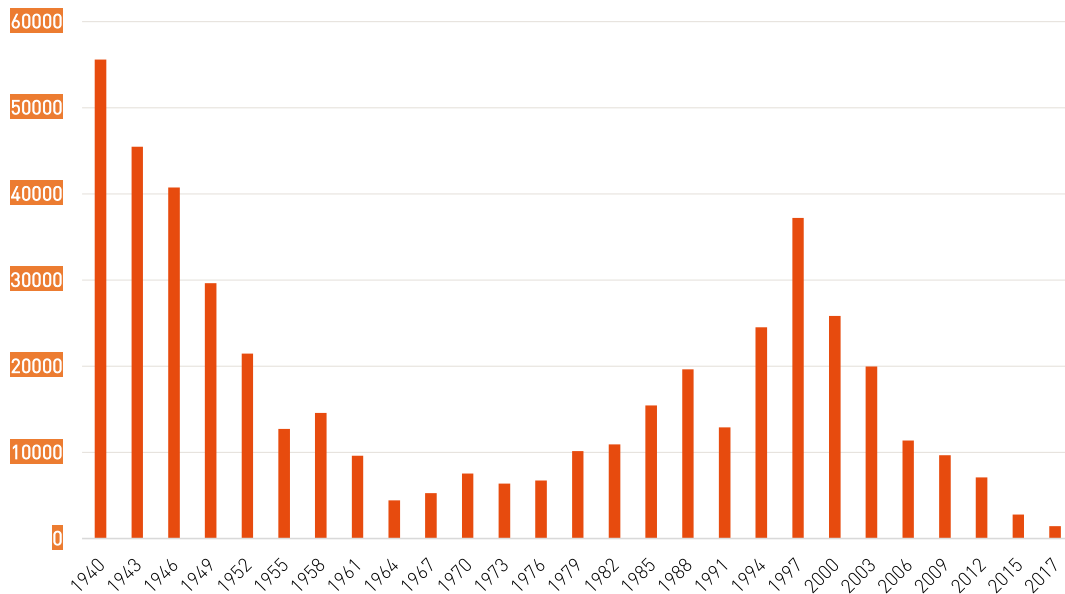
g-HAT ist in 24 Ländern West- und Zentralafrikas endemisch, r-HAT in 13 Ländern Ost- und Südafrikas.

⁴ WHO-Factsheet zur humanen afrikanischen Trypanosomiasis, Februar 2018. [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-\(sleeping-sickness\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness)).

⁵ Datenbank Global Health Observatory der WHO. 2017. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A1636?lang=en>

⁶ Franco JR, Cecchi G, Priotto G, Paone M, Diarra A, *et al.* [2018] Monitoring the elimination of human African trypanosomiasis: Update to 2016. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 12(12): e0006890. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006890>

DIE GESCHICHTE DER SCHLAFKRANKHEIT



Kolonialzeit: In den 1890er Jahren sterben im damaligen Belgisch-Kongo 500.000 und im von Großbritannien kontrollierten Uganda mehr als 200.000 Menschen an der Schlafkrankheit. In den 1920er Jahren werden mobile Behandlungsteams gebildet, die der „Jamot-Methode“ der systematischen aktiven Fallerkennung und -behandlung folgen. Ziel ist es, den Parasiten aus dem menschlichen Reservoir zu eliminieren.

1960er Jahre: Mit diesem Ansatz gelingt es, die Zahl der Fälle auf unter 5.000 pro Jahr zu reduzieren. Dieser Rückgang der Prävalenz und die nach der Unabhängigkeit der meisten endemischen Länder stark eingeschränkten Ressourcen führen dazu, dass die Maßnahmen zur Eindämmung der Krankheit, einschließlich der Vektorkontrolle und des Einsatzes mobiler Behandlungsteams, drastisch reduziert werden. Die Folge: Die Krankheit tritt allgemein wieder auf.

1990er Jahre: Der Entzug externer Hilfe führt zum

Zusammenbruch des Systems mobiler Behandlungsteams, mit Konflikten und Instabilität, die das Wiederauftreten der Schlafkrankheit weiter verstärken. Es kommt zu einer neuen Epidemie

Die Geschichte der Schlafkrankheit ist durch das Auftreten tödlicher Epidemien geprägt, zwischen denen Jahrzehnte liegen, in denen die Krankheit weitgehend unter Kontrolle zu sein scheint.

mit bis zu 35.000 gemeldeten Fällen pro Jahr. Einige Dörfer melden sogar Fallzahlen, die 50 % der Gesamtbevölkerung entsprechen.

2000er Jahre: Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterzeichnet Spendenvereinbarungen mit Pharmaunternehmen wie Aventis (später Sanofi) und Bayer, um Zugang zu Behandlungen zu

erhalten und die Krankheit unter Kontrolle zu bringen. Geldgeber, insbesondere Belgien, erneuern ihre Unterstützung. 2009 wird eine neue Kombinationstherapie namens NECT eingeführt, die von DNDi und Partnern entwickelt wurde und eine hochtoxische Behandlung auf Arsenbasis ersetzt, die 5 % der Patienten nicht überleben. Die Zahl der gemeldeten Fälle sinkt erstmals seit Jahrzehnten wieder unter 10.000.

2010er Jahre: Im Jahr 2012 startet die WHO ihre Roadmap, einen umfassenden Plan zur Kontrolle, Eliminierung und Ausrottung von 17 NTDs – darunter auch der Schlafkrankheit –, der bis 2020 erreicht werden soll. Globale Gesundheits- und Entwicklungsorganisationen und die Pharmaindustrie verpflichten sich in der Londoner Erklärung, auf die Erreichung der WHO-Eliminierungsziele 2020 für 10 NTDs hinzuwirken. 2017 lag die Gesamtzahl der gemeldeten HAT-Fälle unter 1.500 und setzte damit den rückläufigen Trend der letzten Jahre nach der Einführung von NECT fort.

Einfache, sichere und wirksame Behandlungen näher am Patienten

Die langfristige F&E-Strategie von DNDi bleibt weiterhin die Identifizierung und Entwicklung zweier völlig neuen, oralen Medikamente, die sowohl gegen beide Subspezies Stadien der Erkrankung als auch beide wirksam sind und zu Hause eingenommen werden können.

Vor 2009 war es äußerst schwierig, die beste Behandlung der Schlafkrankheit, Eflornithin, in den von der Krankheit betroffenen Regionen zu verteilen und zu verabreichen.

Allzu oft blieb Ärzten nichts anderes übrig, als Melarsoprol, ein hochgiftiges, arsenhaltiges Medikament, zu verwenden. Die Behandlungen verbesserten sich 2009 radikal, als in klinischen Studien von Epicentre/Ärzte ohne Grenzen (MSF)/DNDi die Sicherheit und Wirksamkeit einer sichereren und kürzeren Nifurtimox-Eflornithin-Kombinationstherapie (NECT) belegt wurde.

Die längerfristige F&E-Strategie von DNDi besteht weiterhin in der Identifizierung und Entwicklung von zwei völlig neuen oralen Wirkstoffen, die in beiden Stadien der Erkrankung sowie gegen beide Unterarten des Parasiten wirksam sind und zu Hause angewendet werden können. Heute ist dieses ehrgeizige Ziel mit Fexinidazol und Acoziborol fast erreicht.



Bild: Neil Brandvold - DNDi

Vor 2009: toxische
oder komplizierte
Behandlungen

Melarsoprol - So schmerzhaft, dass es als „Feuer in den Adern“ bezeichnet wurde. 5 % der Patienten starben durch dieses Arsenderivat.

Eflornithin - So schwierig zu transportieren, zu verteilen und zu verabreichen, dass 14 Tage Krankenhausaufenthalt und 56 intravenöse Infusionen erforderlich waren.

Die erste
Behandlungsrevolution:
NECT (2009)

NECT: Wird jetzt in allen endemischen Ländern zur Behandlung aller g-HAT-Patienten im Stadium 2 eingesetzt. Sicher, wirksam und kürzer für Patienten und Gesundheitspersonal.

Die Behandlung ist jedoch nach wie vor umständlich, schwierig zu befördern, zu lagern und zu verabreichen; die Patienten müssen weiterhin ins Krankenhaus eingeliefert werden, um die intravenösen Infusionen zu erhalten, und sich einer Rückenmarkspunktion unterziehen, damit das Stadium der Krankheit bestimmt werden kann. Die Notwendigkeit, eine einfache, sichere und wirksame Behandlung so nah wie möglich zum Patienten zu bringen, bleibt bestehen.



Bild: Xavier Vahed - DNDi

Bahnbrechende
Veränderung: Mit
einfachen, sicheren
und wirksamen oralen
Therapien, die für beide
Krankheitsstadien
geeignet sind, wird
es möglich sein, den
Patienten näher an
seinem Zuhause zu
behandeln.

FEXINIDAZOL: DAS ERSTE REIN ORAL ANZUWENDENDE HEILMITTEL – Das Ergebnis des Screenings von Wirkstoff-Datenbanken durch DNDi: Fexinidazol wird zehn Tage lang aus einer täglichen Dosis Tabletten bestehen und für beide Stadien der Erkrankung gleich sein.

ACOZIBOROL: EINE DOSIS FÜR EINE BEHANDLUNG?

Acoziborol ist der erste neue Wirkstoff von DNDi, der aus dem eigenen Programm zur Leitstruktur-Optimierung hervorgegangen ist und in die klinische Entwicklung überführt wird. Dank einer ungewöhnlich langen Halbwertszeit bei Tests an gesunden Probanden konnte Acoziborol als Einzeldosis verabreicht werden. Wenn sich Acoziborol als sicher und wirksam erweist, wird es zu einem Schlüsselinstrument werden, um die Eliminierung der Krankheit nach 2020 aufrechtzuerhalten.

Fexinidazol: die erste rein orale Behandlung der Schlafkrankheit

Fexinidazol ist der erste neue Wirkstoff, der von DNDi entwickelt wurde. An allen Phasen der Arzneimittelentwicklung – vom Labor bis zum Patienten – war DNDi maßgeblich beteiligt. Die Geschichte von Fexinidazol veranschaulicht die Vorteile des alternativen F&E-Ansatzes von DNDi, der die Bedürfnisse der Patienten in den Mittelpunkt stellt und die Kapazitäten von Akteuren aus allen Sektoren nutzt, darunter Pharmaunternehmen, medizinische humanitäre Organisationen, Gesundheitsministerien endemischer Länder und die Weltgesundheitsorganisation.

2005

Das Screening von Wirkstoff-Datenbanken wird durch DNDi auf den Weg gebracht, um in Zusammenarbeit mit dem Schweizerischen Tropen- und Public Health-Institut (Swiss TPH) Aktivitätsprofile von mehr als 700 verschiedenen potenziellen Substanzen aus 15 verschiedenen akademischen und industriellen Quellen zu erstellen. Dazu gehört das Testen auf Aktivität gegen den die Schlafkrankheit auslösenden Parasiten. Diese Anstrengungen führen zur Identifizierung von Fexinidazol, dessen präklinische Entwicklung in den 1970er Jahren von Hoechst (heute Sanofi) begonnen wurde. Fexinidazol wurde jedoch nicht in klinischen Studien untersucht.

2009

DNDi und Sanofi gehen eine Partnerschaft für Entwicklung und Herstellung ein. In einer Vereinbarung zur Zusammenarbeit bei der Entwicklung, Herstellung und Bereitstellung von Fexinidazol ist DNDi für die präklinische, klinische und pharmazeutische Entwicklung verantwortlich, während Sanofi die industrielle Entwicklung, Zulassung, Herstellung und Bereitstellung des Medikaments übernimmt.

2011

Mit Unterstützung der WHO bitten DNDi und Sanofi die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) und die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) um ein gemeinsames wissenschaftliches Gutachten zum klinischen Entwicklungsplan für Fexinidazol. Das führt zur Entwicklung eines Protokolls für eine einzelne Phase-II/III-Zulassungsstudie zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von Fexinidazol, mit NECT als Vergleichspräparat.

2007

Präklinische Studien beginnen. Sanofi stellt frühe Formen des Wirkstoffs, Daten und Empfehlungen zur Verfügung, die auf dem früheren Entwicklungsprogramm von Hoechst basieren. DNDi führt ausführliche, für die Zulassung vorgeschriebene Toxizitätsstudien durch. Dazu gehören auch Studien zur Sicherheitspharmakologie sowie Tierstudien, die zeigen, dass Fexinidazol ein gutes Sicherheitsprofil hat.

2010

Phase-I-Studien beginnen. DNDi führt klinische Studien durch, in denen die Sicherheit und Pharmakokinetik von Fexinidazol bei menschlichen Probanden bewertet wird, die Einzel- und Mehrfachdosen erhalten.

2018

Die Europäische Arzneimittel-Agentur empfiehlt Fexinidazol als erste rein orale Behandlung, die sich für beide Stadien der durch *T. b. gambiense* ausgelösten Schlafkrankheit als wirksam erwiesen hat.

Fexinidazol könnte den Krankenhausaufenthalt überflüssig machen und die Anzahl der Lumbalpunktionen reduzieren.



2012

Eine Phase-II/III-Zulassungsstudie mit Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Schlafkrankheit (g-HAT) beginnt in der Demokratischen Republik Kongo (DR Kongo) und der Zentralafrikanischen Republik, mit dem Nationalen Kontrollprogramm der DR Kongo (PNLTHA) in einer Schlüsselposition bei der Durchführung dieser Studie.

An zehn Studienzentren in der DR Kongo und in der Zentralafrikanischen Republik werden 394 Patienten rekrutiert. Ärzte ohne Grenzen unterstützt dabei zwei Studienzentren an schwer zugänglichen Orten.

2016

Eine Phase-IIIb-Studie wird mit speziellen Bevölkerungsgruppen begonnen, die von früheren Studien ausgeschlossen waren, darunter schwangere oder stillende Frauen sowie Patienten mit schlechtem Ernährungszustand oder chronischen Krankheiten. Die Patienten werden entweder im Krankenhaus oder zu Hause behandelt. So werden auch vorläufige Informationen über die Einhaltung der Therapie und die Wirksamkeit bei ambulanten Patienten gesammelt.

2014

Die Studie wird um weitere Kohorten ergänzt. An acht Studienzentren in der DR Kongo werden zwei weitere Kohorten gestartet – eine mit 230 erwachsenen Patienten in Stadium 1 und frühem Stadium 2 der Erkrankung und eine weitere mit 125 Kindern im Alter zwischen sechs und 14 Jahren.

2017

Die Ergebnisse bestätigen, dass Fexinidazol sicher und wirksam ist und signifikante Vorteile gegenüber NECT bietet, da es beide Stadien der Krankheit behandelt und oral verabreichbar ist. Der Europäischen Arzneimittel-Agentur wurde gemäß Artikel 58 ein Dossier für die Behandlung von g-HAT in beiden Stadien der Krankheit vorgelegt.

Übersicht über die von DNDi durchgeführten klinischen Fexinidazol-Studien



> 2 Millionen Menschen wurden auf Schlafkrankheit untersucht



749 Patienten in **3 Studien**

Über einen Zeitraum von fünf Jahren wurden an 10 Studienzentren in der Demokratischen Republik Kongo (DR Kongo) und der Zentralafrikanischen Republik 749 Patienten in drei klinische Studien einbezogen, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Fexinidazol zu bestimmen. Mehr als zwei Millionen Menschen wurden im Rahmen der Studie auf die Schlafkrankheit untersucht. Die Studienleitung wurde vom Nationalen Schlafkrankheits-Kontrollprogramm der DR Kongo (PNLTHA) übernommen. Außerdem haben verschiedene Partner der HAT-Plattform mitgewirkt.

Die Ergebnisse, die im Oktober 2017⁷ in der Fachzeitschrift *The Lancet* veröffentlicht wurden, zeigen, dass Fexinidazol sicher und wirksam ist. Vor der Durchführung der Studie wurde nach einer Umfrage bei Ärzten eine akzeptable Unterlegenheitsmarge von Fexinidazol gegenüber NECT auf 13 % festgelegt. Diese basiert auf dem signifikanten Vorteil, die eine Behandlung bietet, die oral verabreicht werden kann und sowohl die Notwendigkeit einer Rückenmarkspunktion zur Bestimmung des Krankheitsstadiums als auch den systematischen Krankenhausaufenthalt der Patienten überflüssig machen könnte.

FEX004 (2012-2016) 394 Patienten	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fexinidazol bei Erwachsenen in Stadium 2 der Schlafkrankheit (g-HAT) im Vergleich zu NECT.	Die Studie bestätigt die Wirksamkeit von Fexinidazol bei Patienten in Stadium 2 der Schlafkrankheit (g-HAT). Innerhalb des akzeptablen Differenzbereichs von -13 % betrug die Erfolgsrate nach 18 Monaten 91,2% für Fexinidazol gegenüber 97,6 % für NECT.
FEX005 (2014-2017) 230 Patienten	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fexinidazol bei Erwachsenen in Stadium 1 und frühem Stadium 2 der Schlafkrankheit (g-HAT) im Vergleich zu historischen Daten zu NECT.	Die Studien bestätigen die Wirksamkeit von Fexinidazol bei Patienten in Stadium 1 und frühem Stadium 2 der Schlafkrankheit (g-HAT). Zwölf Monate nach der Behandlung lag die Erfolgsrate bei 98,7 % und bei Kindern bei 97,6 % (95 % KI [93,1 % – 99,5 %]).
FEX006 (2014-2017) 125 Patienten	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fexinidazol bei Kindern im Vergleich zu historischen Daten zu NECT.	

Eine weitere Studie (FEX 009), die 2016 begann, wird Informationen über spezielle Bevölkerungsgruppen (einschließlich schwangerer oder stillender Frauen und Patienten mit schlechtem Ernährungszustand oder chronischen Krankheiten)

liefern, die in früheren Fexinidazol-Studien nicht berücksichtigt wurden. Je nach Gesundheitszustand werden die Patienten entweder im Krankenhaus oder zu Hause behandelt. So werden vorläufige Informationen über die Einhaltung

der Therapie und die Wirksamkeit bei ambulanten Patienten gesammelt. Bislang (November 2018) wurden 104 Patienten (von 174) an neun Studienzentren in der Demokratischen Republik Kongo und Guinea rekrutiert.

7 Oral fexinidazole for late-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: A pivotal multicentre, randomized, non-inferiority trial. Kande Betu Ku Mesu V, Mutombo Kalonji W, Bardonneau C, Valverde Mordt O, Blesson S, Simon F, Delhomme S, Bernhard S, Kuziena W, Fina Lubaki JP, Lumeya Vuvu S, Nganzobo Ngima P, Mahenzi Mbembo H, Ilunga M, Kasongo Bonama A, Amici Heradi J, Lumaliza Solomo JL, Mandula G, Kaninda Badibabi L, Regongbenga Dama F, Kavunga Lukula P, Ngolo Tete D, Lumbala C, Scherrer B, Strub-Wourgaft N, Tarral A. *The Lancet* 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32758-7. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2817%2932758-7>

EINE ZULASSUNGSSTRATEGIE, DIE DEN ZUGANG ZU BEHANDLUNGEN ERLEICHTERN SOLL

Zu den nächsten Schritten gehört die Zusammenarbeit mit der WHO und den Mitgliedsstaaten der HAT-Plattform zur Ausweitung der Zugangsprogramme.

Nach diesen Ergebnissen reichte Sanofi, DNDi industrieller Partner für Fexinidazol, im Dezember 2017 ein Dossier zur Überprüfung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ein.

Die EMA hat Fexinidazol nach einem speziellen Verfahren namens „Artikel 58“ geprüft. Dieses Verfahren ermöglicht es der EMA, in Zusammenarbeit mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein wissenschaftliches Gutachten für die Beurteilung von Arzneimitteln abzugeben, die ausschließlich für Märkte

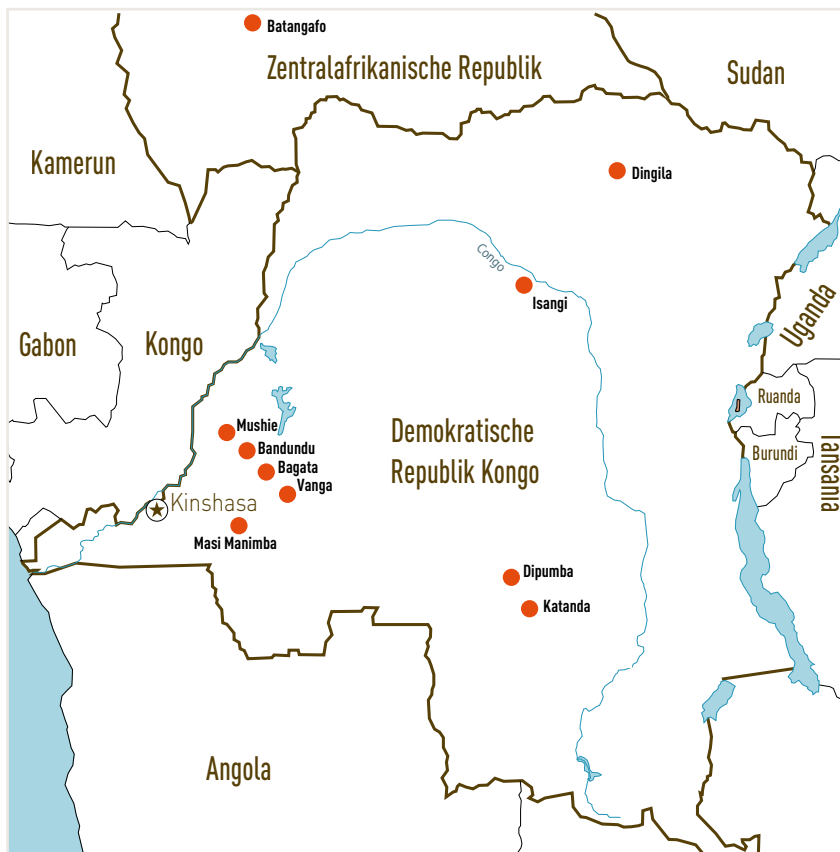
außerhalb der Europäischen Union bestimmt sind. Im November 2018 empfahl die EMA Fexinidazol als erste rein orale Behandlung für die durch *T. b. gambiense* ausgelöste Schlafkrankheit und ebnete damit den Weg für die Zulassung von Fexinidazol in endemischen Ländern und seine Bereitstellung durch die WHO.

Fexinidazol wurde von der EMA zuvor ein beschleunigtes Verfahren zugesagt, damit Patienten in HAT-endemischen Ländern Zugang zu Fexinidazol haben. Für die Einreichung

und Überprüfung des Dossiers wurden Portugal als Berichterstatter, das Vereinigte Königreich und die Niederlande als Ko-Berichterstatter und Uganda und die Demokratische Republik Kongo als Beobachterländer ausgewählt.

Im November 2018 empfahl die EMA Fexinidazol als erste rein orale Behandlung für die durch *T. b. gambiense* ausgelöste Schlafkrankheit und ebnete damit den Weg für die Zulassung von Fexinidazol in endemischen Ländern und seine Bereitstellung durch die WHO.

10 STUDIENZENTREN FÜR DIE FEXINIDAZOL-STUDIEN (FEX004, FEX005, FEX006)



Mehr als 200 Menschen in der Demokratischen Republik Kongo und der Zentralafrikanischen Republik waren aktiv an DNDi's fünfjähriger klinischer Entwicklung von Fexinidazol beteiligt. Durch diesen beispiellosen Einsatz entstanden Daten, die es Sanofi ermöglichten, der Europäischen Arzneimittel-Agentur ein Zulassungsdossier vorzulegen. Alle Daten wurden von Kongolese(n) erhoben und verwaltet, insbesondere vom Nationalen Schlafkrankheits-Kontrollprogramm des Landes, das eng mit dem nationalen und regionalen Gesundheitssystem zusammenarbeitet.

Durchführung von klinischen Studien in abgelegenen und instabilen Gebieten



Der Weg vom DNDi-Büro in Kinshasa zum Studienzentrum in Isangi beginnt am Inlandsflughafen der kongolesischen Hauptstadt und endet mehr als einen Tag später nach einer Reise durch das halbe Land auf einem Lastkahn über den Fluss Kongo. Zwischendurch: stundenlanges Fahren auf unbefestigten, mit Schlaglöchern übersäten Wegen, Überquerung mehrerer Flüsse und eingestürzter Brücken, Passieren von Kontrollpunkten. In Isangi angekommen, müssen Kanus benutzt werden, da es keine Straßen gibt. Viele der Patienten können nur so erreicht werden.

Doch für DNDi's Studienteam n der DR Kongo ist Isangi noch einer der am einfachsten zu erreichenden Orte. Die Demokratische Republik Kongo und die Zentralafrikanische Republik stellen beide große Herausforderungen dar, die es zu bewältigen gilt, um bessere Behandlungsmöglichkeiten für Patienten zu entwickeln, die an der Schlafkrankheit leiden.

Eine große Herausforderung ist die politische Instabilität. Aufgrund des bewaffneten Konflikts in der Zentralafrikanischen Republik sah sich DNDi 2013 gezwungen, die Rekrutierung von Patienten zu stoppen.

Die Demokratische Republik Kongo und die Zentralafrikanische Republik stellen beide große Herausforderungen dar, die es zu bewältigen gilt, um bessere Behandlungsmöglichkeiten für Patienten zu entwickeln, die an der Schlafkrankheit leiden.

„Trotz dieser Einschränkung ist es uns gelungen, mehr als die Hälfte der behandelten Patienten weiter zu beobachten“, so Dr. Francis Regongbenga, Studienleiter für die Zentralafrikanische Republik am Standort Batangafo.

Eine zweite bedeutende Herausforderung ist die Infrastruktur. Es ist unerlässlich, dass Pflegestationen, Labore und andere Einrichtungen klinische Forschung betreiben, die der „Guten Klinischen Praxis“ (GCP) entspricht.

Die Studienstandorte wurden an diese Standards angepasst – keine leichte Aufgabe, wenn man bedenkt, dass sie weit abgelegen sind. Neun Behandlungseinheiten wurden renoviert und neu ausgestattet. Dabei wurden auch Solarenergieanlagen und Generatoren installiert. Zur Ausstattung gehören jetzt auch neue Mikroskope mit Kameras und ein Piccolo-Analysegerät – ein vollautomatisches System für Blutuntersuchungen – sowie Defibrillatoren. Für die Übermittlung von Prüfbögen (CRF), die insbesondere für die Überwachung von Sicherheitsparametern erforderlich sind, wurde ein Internetzugang eingerichtet.

„Mit der klinischen Fexinidazol-Studie hat sich alles geändert. Unser Krankenhaus sieht nicht nur nicht mehr wie ein Bauernhof aus, sondern die Gemeinde profitiert auch von einer modernen Einrichtung, und unsere Arbeit ist einfacher geworden“, meint Watson Tawaba, der am Standort Bagata in der DR Kongo als Krankenpfleger arbeitet.

Die Überwindung des Fachkräftemangels ist eine weitere Hürde. Über die HAT-Plattform – ein 2005 mit Unterstützung von DNDi gegründetes klinisches Forschungsnetzwerk zur Stärkung der Kapazitäten in endemischen Regionen – wurden Schulungen zu Diagnose- und Behandlungsverfahren, Pharmakovigilanz, GCP-Richtlinien und sogar zur Entsorgung medizinischer Abfälle durchgeführt.

Die gemeinsamen Erfahrungen von DNDi und dem Nationalen Schlafkrankheits-Kontrollprogramm in der Demokratischen Republik Kongo zeigen, dass es möglich ist, ein Umfeld zu schaffen, das der Durchführung hochwertiger klinischer Studien förderlich ist. Durch diese Bemühungen werden in endemischen Ländern nicht nur Kapazitäten für klinische Forschung aufgebaut und gestärkt, sondern sie bringen auch nachhaltige Vorteile für Forscher, Personal und Krankenhäuser sowie für die Gesundheitssysteme im weiteren Sinne und damit letztlich für die lokalen Gemeinschaften und Patienten.



Bild: Neil Brandvold - DNDi

Ein Blick auf die Zukunft: Acoziborol, eine orale Einzeldosis-Therapie zur nachhaltigen Eliminierung der Schlafkrankheit

Die Investitionen von DNDi in die F&E zur Schlafkrankheit enden nicht mit Fexinidazol.

Ein Oxaborol, das ursprünglich im Besitz des (später von Pfizer übernommenen) Unternehmens Anacor Pharmaceuticals war, wurde an der University of California San Francisco als aktiv gegen HAT-Parasiten identifiziert und von einem Konsortium bestehend aus DNDi, Anacor, SCYNEXIS, Pace University und Swiss TPH weiter untersucht.

Die Wirkstoffoptimierung, die die Untersuchung von über 1.000 Substanzen umfasste, brachte Acoziborol hervor, das Ende 2009 als vielversprechender präklinischer Kandidat für die durch *T.b. gambiense* ausgelöste Schlafkrankheit ausgewählt wurde.

In präklinischen Studien zeigte sich, dass Acoziborol bei der Behandlung einer Hirnform der Krankheit bei Tieren sicher und wirksam ist, wenn es oral in einer Einzeldosis verabreicht wird.

Als Acoziborol an gesunden Probanden getestet wurde, wurde festgestellt, dass es eine ungewöhnlich lange Halbwertszeit hat. Im März 2012 wurde Acoziborol DNDi's erster neuer Wirkstoff, der aus dem eigenen Programm zur Leitstruktur-Optimierung hervorging und in die klinische Entwicklung überführt wurde.

Die Phase-I-Studien mit diesem neuen Wirkstoff wurden 2015 abgeschlossen. Sie ermöglichten es, die therapeutische Dosis zu bestimmen, bei der als Einzeldosis drei Tabletten verabreicht werden. Eine zulassungsrelevante Phase-II/III-Studie begann im letzten Quartal 2016. An elf Studienzentren in der Demokratischen Republik Kongo und Guinea wurden bisher (November 2018) 136 Patienten im Spätstadium 2 und 34 Patienten im Frühstadium rekrutiert.

Die Einreichung eines Zulassungsdossiers für die Behandlung der durch *T.b. gambiense* ausgelösten Schlafkrankheit (beide Stadien) mit

Acoziborol bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur gemäß Artikel 58 ist für 2021 geplant. In Kombination mit einem Schnelltest verspricht Acoziborol eine grundlegende Veränderung, da es einen „fokusbasierten“ Behandlungsansatz für entlegene Gebiete, Konfliktzonen und Beobachtungsstellen bietet, in denen die Krankheit nach einer breiteren Anwendung von Fexinidazol vereinzelt wieder auftritt.

Sollte sich Acoziborol als sicher und wirksam erweisen, wird es ein Schlüsselinstrument für die nachhaltige Eliminierung der Krankheit sein.



Bild: Sébastien Botesch

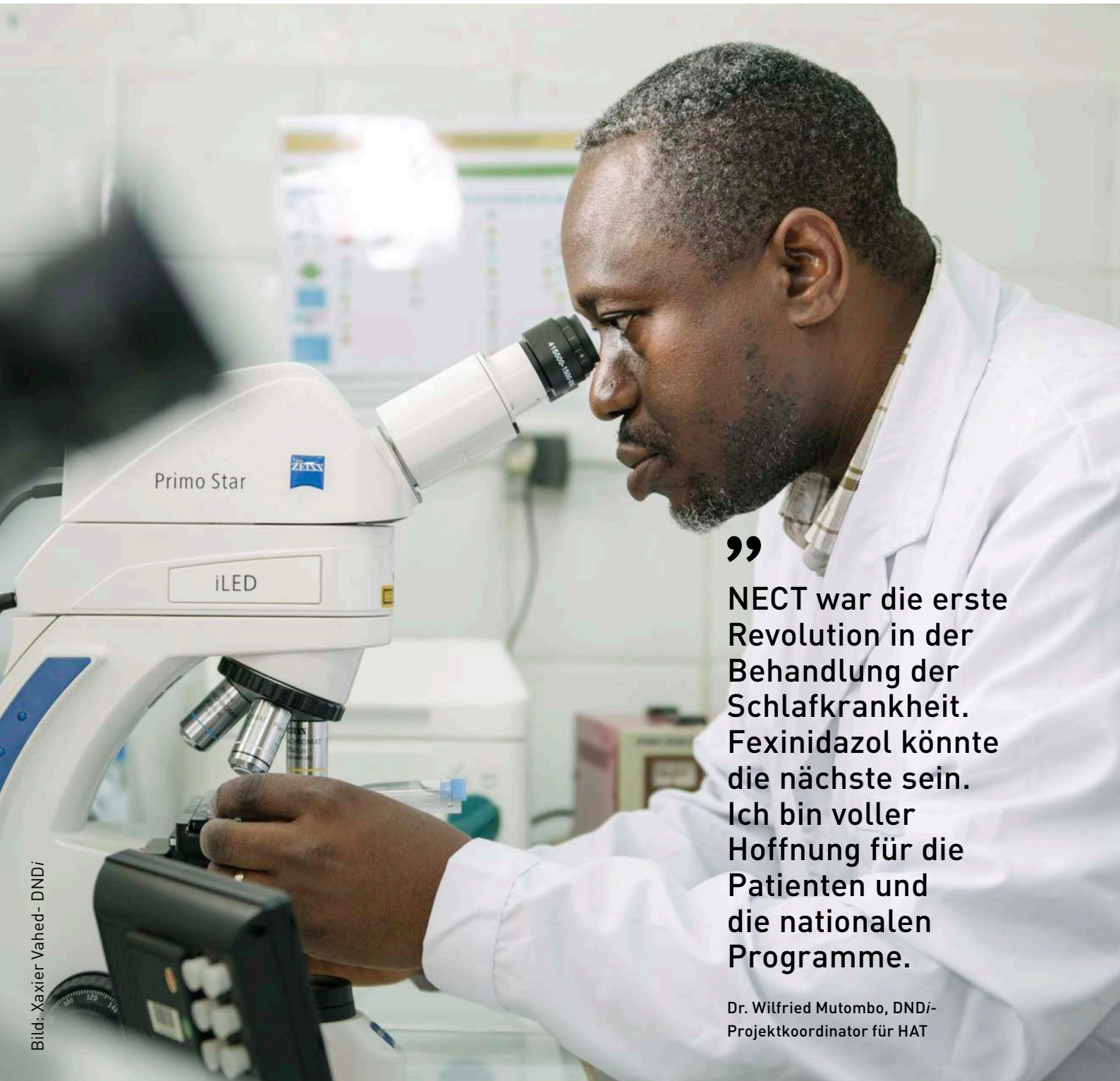


Bild: Xaxier Vahed- DNDi

”

NECT war die erste Revolution in der Behandlung der Schlafkrankheit. Fexinidazol könnte die nächste sein. Ich bin voller Hoffnung für die Patienten und die nationalen Programme.

Dr. Wilfried Mutombo, DNDi-Projektkoordinator für HAT

Partner von DNDi

Accelera, Italien; Advinus Therapeutics Ltd, Indien; Aesica, Großbritannien; Amatsi Aquitaine (ehemals Bertin Pharma), Frankreich; Aptuit, Italien; Avista Pharma (ehemals SCYNEXIS), USA; Biotrial, Frankreich; Cardiabase, Frankreich; CBCO, DR Kongo; Centipharm, Frankreich; Creapharm, Frankreich; Drugabilis, Frankreich; Eurofins-Optimed, Frankreich; HAT-Plattform; Institut de Recherche pour

le Développement, Frankreich; Institut National de Recherche Biomédicale, DR Kongo; Institut für Tropenmedizin Antwerpen, Belgien; Labor für Mikrobiologie, Parasitologie und Hygiene, Universität Antwerpen, Belgien; Luxemburger Institut für Gesundheit, Luxemburg; Médecins Sans Frontières/Ärzte ohne Grenzen; Nationale Kontrollprogramme der Demokratischen Republik Kongo, der Zentralafrikanischen

Republik und Guineas; Pace University, USA; Patheon, Großbritannien; Pfizer Inc., USA; Pfizer Inc. (ehemals Anacor Pharmaceuticals Inc.), USA; PhinC, Frankreich; RCTs, Frankreich; Sanofi, Frankreich; SGS, Belgien; SGS, Frankreich; Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut, Schweiz; Theradis Pharma, Frankreich; WHO-Abteilung für vernachlässigte Tropenkrankheiten (WHO-NTD).



Drugs for Neglected Diseases *initiative*
Initiative Medikamente gegen vernachlässigte Krankheiten

15 Chemin Louis-Dunant
1202 Genf, Schweiz
Tel: +41 22 906 9230
Fax: +41 22 906 9231
Email: dndi@dndi.org

www.dndi.org



facebook.com/dndi.org



linkedin.com/company/dndi



twitter.com/dndi



youtube.com/dndiconnect



instagram.com/drugsforneglecteddiseases



Abonnieren Sie den Newsletter: www.dndi.org/newsletter

DNDi AFRIKA

Tetezi Towers, 3rd Floor, George Padmore Road, Kilimani, P. O. Box 21936-00505 Nairobi, Kenia | Tel: +254 20 3995 000

DNDi DR KONGO

Avenue Milambo, no.4, Quartier Socimat, Commune de la Gombe, Kinshasa, Demokratische Republik Kongo
Tel: +243 81 011 81 31

DNDi INDIEN

PHD House, 3rd Floor, 4/2 Siri Institutional Area, New Delhi 110016, Indien
Tel: +91 11 4550 1795

DNDi JAPAN

3F Parkwest Bldg, 6-12-1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan
Tel: +81 (0)3 4550 1199

DNDi LATEINAMERIKA

Rua São Jose, 70 – Sala 601 20010-020 Centro, Rio de Janeiro, Brasilien
Tel: +55 21 2529 0400

DNDi SÜDOSTASIEN

L10-7, Menara Sentral Vista, 150, Jln Sultan Abdul Samad, Brickfields 50470, Kuala Lumpur, Malaysia | Tel: +60 3 2716 4159

DNDi NORDAMERIKA

40 Rector Street, 16th Floor, New York, NY 10006, USA | Tel: +1 646 215 7076

DNDi SÜDAFRIKA

South African Medical Research Council
Francie van Zijl Drive, Parow Valley
Cape Town, 7501, Südafrika

Die Drugs for Neglected Diseases *initiative* (DNDi) ist eine not-for-profit-Organisation im Bereich Forschung und Entwicklung, die sich der Bereitstellung von neuen Therapien für vernachlässigte Krankheiten widmet. Dazu gehören Leishmaniose, die Schlafkrankheit (Humane Afrikanische Trypanosomiasis), die Chagas-Krankheit, Fadenwurmerkrankungen (Filariosen), das Myzetom und die Behandlung von vernachlässigten Patienten, insbesondere von Kindern mit HIV und Hepatitis C.

Seit der Gründung im Jahr 2003 hat DNDi acht neue Behandlungen zur Verfügung gestellt: zwei Fixed-Dose-Behandlungen gegen Malaria (ASAQ and ASMQ); eine Nifurtimox-Eflornithin-Kombinationstherapie (NECT) für das fortgeschrittene Stadium der Schlafkrankheit; eine Kombinationstherapie aus Natriumstibogluconat und Paromomycin (SSG&PM) für die viszerale Leishmaniose in Afrika; eine Reihe an Kombinationstherapien gegen viszerale Leishmaniose in Asien; eine pädiatrische Version von Benznidazol gegen die Chagas-Krankheit; eine „Super-Booster“-Therapie für Kinder, die zugleich mit HIV und TB infiziert sind; und das erste rein oral zu verabreichende Medikament gegen die Schlafkrankheit (Fexinidazol).

Für die Schlafkrankheit möchte DNDi zwei sichere Medikamente entwickeln, die gegen beide Krankheitsstadien und beide Unterarten des Parasiten wirksam sind und oral verabreicht werden, um die derzeitige Erstlinienbehandlung zu ersetzen und das Fallmanagement zu vereinfachen. Oberstes Ziel ist es, die Eliminierung der Krankheit als Problem der öffentlichen Gesundheit bis 2020 zu erreichen und, aufrechtzuerhalten, wie sie von der WHO angestrebt wird.

Titelbild: Xavier Vahed-DNDi. Drugs for Neglected Diseases initiative, aktualisiert im März 2019. Alle Rechte vorbehalten von DNDi. Das Dokument kann unter Angabe der Quelle frei rezensiert und auszugsweise wiedergegeben werden. Dieses Dokument ist nicht zum Verkauf bestimmt und darf nicht für kommerzielle Zwecke verwendet werden. Anträge auf Genehmigung zur teilweisen oder vollständigen Vervielfältigung oder Übersetzung dieses Dokuments sind an die Abteilung „Communications and Advocacy“ von DNDi zu richten.

Wir danken den Geldgebern unseres HAT-Programms:

